

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

10/522218  
REC'D PCT/PTO  
WIPO PCT  
24 JAN 2005

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 28578P WO	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08230	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 25.07.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 25.07.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D295/205		
Anmelder WILEX AG et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
  - ☒ Grundlage des Bescheids
  - ☐ Priorität
  - ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
  - ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
  - ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
  - ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
  - ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
  - ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 19.09.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 07.10.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Seymour, L Tel. +49 89 2399-8694 

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

**Beschreibung, Seiten**

1-9 in der ursprünglich eingereichten Fassung

**Ansprüche, Nr.**

1-5 in der ursprünglich eingereichten Fassung

**Zeichnungen, Blätter**

1/4-4/4 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,  
☒ Ansprüche Nr. 1(Teil),3,4,5(Teil)

Begründung:

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht *(genaue Angaben)*:
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen *(machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben)* oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte *(genaue Angaben)*:
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1(Teil),3,4,5(Teil) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

- |                                |   |
|--------------------------------|---|
| 1. Feststellung<br>Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1(Teil),2,5(Teil)<br>Nein: Ansprüche  |
| Erfinderische Tätigkeit (IS)   | Ja: Ansprüche<br>Nein: Ansprüche 1(Teil),2,5(Teil)  |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche 1(Teil),2,5(Teil)<br>Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen **PCT/EP 03/08230**

---

siehe Beiblatt

**Zu Punkt III**

Keine vorläufige Prüfung wurde für Gegenstände durchgeführt, zu denen keine Recherche vorliegt (siehe internationaler Recherchenbericht). Diese Prüfung beschränkt sich daher auf die erste Erfindung, wie im Zusatzblatt PCT/ISA/210 des internationalen Recherchenberichts aufgeführt.

**Zu Punkt V**

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:  
D1: WO-A-9208709  
D2: *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **1999**, 9(17), 2483-2486  
D3: *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **1999**, 9(21), 3147-3152
2. Der Gegenstand des Anspruchs 1 ist neu im Sinne von Artikel 33(2) PCT:
  - 2.1 D1 offenbart (siehe Beispiel 1) ein Verfahren zur Herstellung von 3-Amidinophenylalanin-Derivaten, wobei 3-Cyanobenzylbromid mit einem N-geschützten Aminomalonsäurediester (Acetamidomalonsäurediethylester) zu 3-Cyanophenylalanin umgesetzt wird (Beispiel 1, (1) und (2)).  
Von dem vorliegenden Verfahren unterscheidet sich das Verfahren aus D1 dadurch, daß das N-geschützte 3-Cyanophenylalanin nicht isoliert wird.
  - 2.2 Das in D2 offenbarten Verfahren unterscheidet sich durch das Endprodukt vom vorliegenden Verfahren.
  - 2.3 In D3 wird die Herstellung von 3-Cyanophenylalanin nicht beschrieben.
3. Die in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung kann aus folgenden Gründen nicht als erfinderisch betrachtet werden (Artikel 33(3) PCT):  
  
Die mit vorliegender Anmeldung zu lösende Aufgabe wird in der Bereitstellung eines alternativen Verfahrens zur Herstellung von 3-Amidinophenylalanin-Derivaten gesehen.

Das vorliegende Verfahren unterscheidet sich vom Verfahren aus D1, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, nur dadurch, daß die Decarboxylierung und die Entfernung der Schutzgruppe in getrennten Schritten

vorgenommen werden. Da die Bedingungen für Decarboxylierung und Abspaltung von Schutzgruppen zum allgemeinen Fachwissen gehören, siehe z.B. Dokument D2, wäre die Durchführung dieser Maßnahme für den Fachmann eine naheliegende Vorgehensweise zur Lösung der gestellten Aufgabe.

**Translation**

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2003/008230



**PCT**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 28578P WO	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/008230	International filing date (day/month/year) 25 July 2003 (25.07.2003)	Priority date (day/month/year) 25 July 2002 (25.07.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 295/205		
Applicant WILEX AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19 September 2003 (19.09.2003)	Date of completion of this report 07 October 2004 (07.10.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/008230

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
 pages \_\_\_\_\_ 1-9 \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_ 1-5 \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_ 1/4-4/4 \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/008230

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 1 (in part), 3, 4, 5 (in part)

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. \_\_\_\_\_  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1 (in part), 3, 4, 5 (in part)

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 03/08230

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: BOX III.

No preliminary examination is carried out in respect of subjects which have not been searched (see the international search report). The present examination is therefore restricted to the first invention as specified on supplementary sheet PCT/ISA/210 of the international search report.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 03/08230

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>1 (in part), 2, 5 (in part)</u>	YES
	Claims	_____	NO
Inventive step (IS)	Claims	_____	YES
	Claims	<u>1 (in part), 2, 5 (in part)</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1 (in part), 2, 5 (in part)</u>	YES
	Claims	_____	NO

## 2. Citations and explanations

## 1. Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-9208709

D2: *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 1999, 9(17), 2483-2486D3: *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 1999, 9(21), 3147-3152

## 2. The subject matter of claim 1 lacks novelty (PCT Article 33(2)):

- 2.1 D1 discloses (see example 1) a method for producing 3-amidino phenylalanine derivatives, in which method 3-cyanobenzyl bromide is reacted with an N-protected amino malonic acid diester (acetamido malonic acid diethylester) to produce 3-cyanophenylalanine (example 1, (1) and (2)).

The method as per D1 differs from the present method in that the N-protected 3-cyanophenylalanine is not isolated.

- 2.2 The method disclosed in D2 differs from the present method by virtue of the end product.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/08230

2.3 D3 does not describe the production of 3-cyanophenylalanine.

3. The solution proposed in claim 1 of the present application cannot be considered inventive (PCT Article 33(3)) for the following reasons:

The present application is considered to address the problem of developing an alternative method for producing 3-amidino phenylalanine derivatives.

The present method differs from the method as D1, which is regarded as the closest prior art, only in that the decarboxylation and the removal of the protective groups take place in separate steps. Since the conditions for decarboxylation and separation of protective groups are generally known in the art (see, for example, document D2), the implementation of these measures would be an obvious procedure to a person skilled in the art for solving the stated problem.